

13. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aforbe, inhalationsspray, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32281

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aforbe

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver afmålt dosis (den dosis som kommer ud af ventilen) indeholder:

100 mikrogram beclometasondipropionat og 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Dette svarer til en afgivet dosis på 84,6 mikrogram beclometasondipropionat og 5,0 mikrogram formoterolfumaratdihydrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 6,9 mg alkohol (vandfrit ethanol) pr. spraydosis (den dosis, som kommer ud af ventilen).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsspray, opløsning.

Farveløs til gullig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Astma

Aforbe er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af et kombinationsprodukt (kortikosteroid til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonist) er hensigtsmæssig:

* hos patienter, der ikke er velkontrollerede på kortikosteroider til inhalation og hurtigvirkende beta2-agonister ved behov eller
* hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både kortikosteroider til inhalation og langtidsvirkende beta2-agonister.

KOL

Symptomatisk behandling af patienter med svær kronisk obstruktiv lungesygdom (FEV1 < 50 % af forventet normalværdi) og tidligere gentagne eksacerbationer, som har betydelige symptomer på trods af regelmæssig behandling med langtidsvirkende bronkodilatorer.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

ASTMA

Aforbe bør ikke anvendes ved initial behandling af astma. Doseringen af de aktive stoffer i Aforbe er individuel og skal justeres efter sygdommens sværhedsgrad. Dette bør ikke kun overvejes, når behandling med et kombinationsprodukt indledes, men også ved justering af dosis. Hvis en patient har behov for en dosiskombination, som er forskellig fra den i kombinationsinhalatoren, skal der ordineres beta2-agonister og/eller kortikosteroider i separate inhalatorer.

Beclometasondipropionat i Aforbe er karakteriseret ved en ekstra fin partikelstørrelses-fordeling, hvilket resulterer i en mere potent virkning end beclometasondipropionat-formuleringer, som ikke har denne ekstra fine partikelstørrelsesfordeling (100 mikrogram ekstra fint beclometasondipropionat i Aforbe svarer til 250 mikrogram af en ikke-ekstra fin formulering af beclometasondipropionat). Derfor skal den totale administrerede daglige dosis af beclometasondipropionat i Aforbe være mindre end den totale daglige dosis beclometasondipropionat, som administreres i en ikke-ekstra fin formulering.

Dette skal tages med i overvejelserne, når en patient overflyttes fra behandling med en ikke-ekstra fin formulering af beclometasondipropionat til Aforbe. Dosis af beclometasondipropionat skal mindskes og tilpasses patienternes individuelle behov.

Der er to fremgangsmåder til behandling:

1. Vedligeholdelsesbehandling: Aforbe tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling sammen med en separat hurtigvirkende bronkodilator efter behov.
2. Vedligeholdelses- og lindrende behandling: Aforbe tages som almindelig vedligeholdelsesbehandling og efter behov ved astmasymptomer.
3. *Vedligeholdelsesbehandling:*

Patienterne skal rådes til altid at have deres separate hurtigvirkende bronkodilator tilgængelig til hurtigt indsættende effekt.

Anbefalede doser til voksne fra 18 år:

Én eller to inhalationer to gange dagligt.

Maksimumdosis er 4 inhalationer dagligt.

1. *Vedligeholdelses- og lindrende behandling:*

Patienterne tager deres daglige vedligeholdelsesdosis af Aforbe, og i tillæg tages Aforbe efter behov ved astmasymptomer. Patienterne skal rådes til altid at have Aforbe tilgængelig til hurtigt indsættende effekt.

Aforbe vedligeholdelses og lindrende behandling skal især overvejes til patienter med:

* ikke fuldstændigt kontrolleret astma og ved behov for lindrende medicin
* astmaeksacerbationer i anamnesen, som krævede medicinsk intervention

Der er behov for nøje overvågning for dosisrelaterede bivirkninger hos patienter, som ofte tager et højt antal Aforbe-inhalationer på behovsbasis.

Anbefalede doser til voksne fra 18 år:

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 inhalation to gange dagligt (én inhalation om morgenen og én inhalation om aftenen).

Patienterne skal tage 1 ekstra inhalation efter behov ved symptomer. Hvis symptomerne fortsat findes efter nogle få minutter, skal der tages en ekstra inhalation.

Den maksimale dosis er 8 inhalationer.

Patienter, der dagligt har et hyppigt forbrug af disse inhalationer til hurtigt indsættende effekt, tilrådes kraftigt at søge læge. Deres astma bør bedømmes igen, og deres vedligeholdelsesbehandling bør genovervejes.

*Pædiatrisk population*

*Anbefalede doser til børn og unge under 18 år:*

Aforbes sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data for anvendelse af beclometasondipropionat/formoterolfumarats hos børn i alderen 5‑11 år og unge i alderen 12‑17 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienten bør løbende kontrolleres af en læge, så dosis af Aforbe forbliver optimal og kun ændres i samråd med lægen. Dosis skal titreres til den laveste dosis, hvor effektiv kontrol af symptomer kan fastholdes. Når symptomerne kan kontrolleres ved lavest anbefalet dosis, kan næste skridt eventuelt være at forsøge med kortikosteroid til inhalation alene.

Patienterne skal gøres opmærksomme på, at Aforbe skal tages hver dag, også når de ikke har symptomer.

KOL

Anbefalede doser til voksne fra 18 år:

To inhalationer to gange dagligt.

Særlige populationer:

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre. Der foreligger ingen data for anvendelse af Aforbe hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Til inhalation.

For at sikre korrekt administration af lægemidlet skal lægen eller andet sundhedspersonale vise patienten, hvordan inhalatoren anvendes korrekt. Korrekt anvendelse af inhalationssprayen med afmålt dosis er nødvendig, for at behandlingen er vellykket. Patienten skal rådes til at læse indlægssedlen omhyggeligt og til at følge brugsanvisningen, som er anført i indlægssedlen.

Aforbe inhalatoren er udstyret med en dosistæller på forsiden, som viser, hvor mange doser der er tilbage. Hver gang patienten trykker på beholderen med 120 doser, udløses et pust medicin, og dosistælleren tæller én dosis ned, men dosistællervinduet viser antallet af resterende doser i intervaller på tyve (f.eks. 120, 100, 80 osv.). Patienten skal rådes til ikke at tabe inhalatoren, da det kan få tælleren til at tælle ned.

*Test af inhalatoren*

Før inhalatoren anvendes første gang, eller hvis inhalatoren ikke har været anvendt i 14 dage eller mere, skal patienten udløse én spraydosis ud i luften for at sikre at inhalatoren virker korrekt. Når inhalatoren er blevet testet første gang, skal dosistælleren stå på 120.

Patienten skal om muligt stå eller sidde oprejst ved inhalation gennem inhalatoren.

Brug af inhalatoren:

1. Patienten skal tage beskyttelseshætten af mundstykket og tjekke, at mundstykket er rent og fri for støv og snavs eller andre fremmedlegemer.
2. Patienten skal puste så langsomt og meget ud som muligt.
3. Patienten skal holde spraybeholderen lodret med beholderen vendt opad og anbringe læberne omkring mundstykket uden at bide i det.
4. Samtidig skal patienten trække vejret langsomt og dybt ind gennem munden. Efter indånding er påbegyndt, skal patienten presse toppen af inhalatoren ned for at udløse ét pust.
5. Patienten skal holde vejret så længe som muligt og derefter fjerne inhalatoren fra munden og ånde langsomt ud. Patienten må ikke puste ud gennem inhalatoren.

Hvis der er behov for endnu et pust, skal patienten holde inhalatoren lodret i omkring et halvt minut og gentage trin 2 til 5.

VIGTIGT! Patienten må ikke udføre trin 2 til 5 for hurtigt.

Efter brug skal patienten lukke inhalatoren med beskyttelseshætten og kontrollere dosistælleren.

Patienten skal rådes til at anskaffe en ny inhalator, når dosistælleren eller indikatoren viser tallet 20. Patienten skal stoppe med at bruge inhalatoren, når dosistælleren står på 0, da eventuelle pust, som måtte restere i anordningen, måske ikke er tilstrækkelige til at udløse en hel dosis.

Hvis der kommer væskestøv til syne, enten fra inhalatoren eller fra siden af munden, skal fremgangsmåden fra trin 2 gentages.

For patienter med svage hænder kan det være lettere at holde inhalatoren med begge hænder. Derfor skal pegefingrene anbringes på toppen af inhalationsbeholderen og begge tommelfingre i bunden af inhalatoren.

Patienten skal skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænder efter inhalationen (se pkt. 4.4).

*Rengøring*

Patienten skal rådes til at læse indlægssedlen omhyggeligt for vejledning omkring rengøring. Ved den regelmæssige rengøring af inhalatoren skal patienten fjerne hætten fra mundstykket og tørre ydersiden og indersiden af mundstykket af med en tør klud. Spraybeholderen må ikke fjernes fra inhalatoren, og der må ikke anvendes vand eller andre væsker til rengøring af mundstykket.

Patienter, som finder det vanskeligt at synkronisere aerosol-spraydosis med indånding, kan anvende AeroChamber Plus spaceren. Patienten skal instrueres af lægen, apotekspersonalet eller en sygeplejerske i korrekt anvendelse og vedligeholdelse af inhalatoren og spaceren samt have sin teknik kontrolleret for at sikre optimal overførsel af det inhalerede lægemiddel til lungerne. Dette kan opnås ved, at patienten anvender AeroChamber Plus, idet der tages en kontinuerlig langsom og dyb indånding gennem spaceren uden ophold mellem spraydosis og indånding.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Aforbe skal anvendes med forsigtighed (hvilket kan inkludere overvågning) hos patienter med hjertearytmier, særligt tredjegrads atrioventrikulært blok og takyarytmier (hurtig og/eller uregelmæssig hjerterytme), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig hjertesygdom, især akut myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom, kongestivt hjertesvigt, okklusive vaskulære sygdomme, især arteriosklerose, arteriel hypertension og aneurisme.

Forsigtighed bør også udvises ved behandling af patienter med kendt eller mistænkt forlænget QTc‑interval, uanset om det er medfødt eller lægemiddelinduceret (QTc > 0,44 sekunder). Formoterol alene kan inducere forlængelse af QTc-intervallet.

Der skal også udvises forsigtighed, når Aforbe anvendes af patienter med thyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Behandling med beta2-agonist kan medføre potentiel alvorlig hypokaliæmi. Der skal udvises særlig forsigtighed ved alvorlig astma, da virkningen kan blive potenseret af hypoxi. Hypokaliæmi kan også blive potenseret ved samtidig behandling med andre lægemiddelstoffer, som kan inducere hypokaliæmi, såsom xanthinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5). Der skal også udvises forsigtighed ved ustabil astma, når en række bronkodilatorer med hurtigt indsættende effekt anvendes. Det anbefales, at serumkaliumniveauet følges nøje under disse omstændigheder.

Inhalationen af formoterol kan forårsage en stigning i blodsukkerniveauet. Derfor bør blodsukkeret følges nøje hos patienter med diabetes.

Hvis der planlægges anæstesi med halogenerede anæstetika, skal det sikres, at Aforbe ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesien, da der er risiko for hjertearytmier.

Aforbe skal administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller inaktiv lungetuberkulose, svampe- og virusinfektioner i luftvejene.

Behandling med Aforbe må ikke seponeres pludseligt.

Hvis patienterne synes, at behandlingen ikke er effektiv, skal de søge læge. Stigende forbrug af bronkodilatorer med hurtigt indsættende effekt indikerer en forværring af den underliggende sygdom og berettiger en revurdering af astmabehandlingen. Pludselig eller progressiv forværring af astmaen eller KOL-symptomer er potentielt livstruende, og patienten skal øjeblikkeligt tilses af en læge. Det bør overvejes, om der er behov for at øge behandlingen med kortikosteroid, enten som inhalation eller oral behandling, eller antibiotikabehandling, hvis der er mistanke om en infektion.

Patienter bør ikke initieres på Aforbe under en eksacerbation eller ved signifikant forværring eller akut forværret astma. Alvorlige astmarelaterede bivirkninger og eksacerbationer kan forekomme under behandling med Aforbe. Patienter skal rådes til at fortsætte behandlingen, men søge læge, hvis astmasymptomerne forbliver ukontrollerede eller bliver værre, efter at Aforbe er initieret.

Som ved anden inhalationsbehandling kan paradoks bronkospasme forekomme med akut øget hvæsen og hurtig vejrtrækning efter indtagelse. Dette skal omgående behandles med inhalation af en hurtigvirkende bronkodilator. Aforbe skal omgående seponeres. Patienten skal vurderes og der skal om nødvendigt gives anden behandling.

Aforbe bør ikke anvendes som førstevalg til behandling af astma.

Patienter skal rådes til altid at have sin hurtigvirkende bronkodilator på sig til behandling af akutte astmaanfald, enten Aforbe (til patienter, der anvender Aforbe som vedligeholdelsesbehandling og lindrende behandling) eller som separat hurtigvirkende bronkodilator (til patienter, der anvender Aforbe kun som vedligeholdelsesbehandling).

Patienter bør mindes om at tage Aforbe dagligt som ordineret, også når de er symptomfri. De lindrende inhalationer af Aforbe bør tages ved astmasymptomer, men er ikke beregnet til regelmæssig profylaktisk brug, f.eks. inden motion. Til sådan brug skal en separat hurtigvirkende bronkodilator overvejes.

Når astmasymptomerne er under kontrol, kan det overvejes gradvist at reducere dosis af Aforbe. Regelmæssigt tilsyn med patienten, mens behandlingen nedtrappes, er vigtigt. Den laveste effektive dosis af Aforbe skal bruges (se pkt. 4.2).

Systemisk påvirkning kan opstå efter anvendelse af kortikosteroid til inhalation, især ved høje doser givet i længere perioder. Disse virkninger er langt mindre sandsynlige ved behandling med perorale kortikosteroider. Eventuelle systemiske virkninger kan omfatte: Cushings syndrom, Cushing-lignende træk, binyrebarksuppression, nedsat mineraltæthed i knogler, væksthæmning hos børn og unge, katarakt, glaukom og sjældnere, en række psykiske og adfærdsrelaterede virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (specielt hos børn).

Derfor er det vigtigt, at patienterne kontrolleres regelmæssigt, og dosis af kortikosteroider til inhalation reduceres til den laveste dosis, hvorpå effektiv kontrol af symptomerne opnås.

Ved sammenligning med anvendelse af en standardinhalator har farmakokinetiske data efter en enkelt dosis (se pkt. 5.2) vist, at anvendelsen af beclometasondipropionat/formoterolfumarat med AeroChamber Plus spacer ikke øger den totale systemiske eksponering af formoterol og reducerer den systemiske eksponering af beclometason-17-monopropionat, mens der i højere grad ses uændret beclometasondipropionat, der når det systemiske kredsløb fra lungerne; men da den samlede systemiske eksponering for beclometasondipropionat og dets aktive metabolit ikke ændres, er der ingen øget risiko for systemiske virkninger, når beclometasondipropionat/formoterolfumarat anvendes med den angivne spacer.

Længerevarende behandling af patienter med høje doser af kortikosteroider til inhalation kan resultere i binyresuppression og akut adrenal krise. Børn under 16 år, som indtager/inhalerer højere doser af beclometasondipropionat end de anbefalede doser, kan være særligt udsatte. Situationer, som potentielt kan udløse akut binyreinsufficiens, kan inkludere traumer, kirurgi, infektion eller hurtig dosisreduktion. Symptomerne på dette er typisk svage og kan omfatte anoreksi, abdominalsmerter, vægttab, træthed, hovedpine, kvalme, opkastning, hypotension, nedsat bevidsthedsniveau, hypoglykæmi og krampeanfald. Yderligere systemisk behandling med kortikosteroid bør overvejes i perioder med stress eller planlagt operation.

Forsigtighed skal udvises ved overførsel af patienter til behandling med Aforbe, specielt hvis der er grund til at tro, at binyrebarkfunktionen er svækket efter tidligere behandling med systemisk steroid.

Patienter, som skifter fra orale kortikosteroider til kortikosteroider til inhalation, kan være i risiko for nedsat binyrefunktion i længere tid. Patienter, som tidligere har haft akut behov for kortikosteroider til inhalation, eller som har fået langtidsbehandling med høje doser kortikosteroider til inhalation, kan også være i risikogruppen. Denne risiko for residualsvækkelse skal altid huskes i krisesituationer og ved elektive situationer, som sandsynligvis vil medføre stress, og passende behandling med kortikosteroider må overvejes. Graden af adrenal svækkelse kan kræve, at man må rådføre sig med en specialist før elektive procedurer.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne. Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation. Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer. Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

For at minimere risikoen for candidainfektioner i mund og svælg skal patienten oplyses om at skylle munden eller gurgle med vand eller børste tænderne efter inhalation af den ordinerede dosis.

Aforbe indeholder 7 mg alkohol (ethanol) i hver spraydosis (58,14 mg). Mængden i en dosis på 58,14 mg af dette lægemiddel svarer til mindre end 174 mg (0,22 ml) øl eller 58 mg (0,07 ml) vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakokinetiske interaktioner

Beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisme via esteraseenzymer.

Beclometason er mindre afhængig af CYP3A-metabolisering end visse andre kortikosteroider, og generelt er interaktion ikke sandsynlig. Muligheden for systemiske bivirkninger ved samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir eller cobicistat) kan dog ikke udelukkes, og der skal derfor udvises forsigtighed og sikres tilstrækkelig overvågning under behandling med disse stoffer.

Farmakodynamiske interaktioner

Betablokkere (inklusive øjendråber) skal undgås hos astmatiske patienter. Hvis betablokkere administreres af tvingende årsager, kan effekten af formoterol svækkes eller ophæves.

På den anden side kan samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler have en potentiel additiv effekt. Derfor skal der udvises forsigtighed, når theophyllin eller andre beta-adrenerge lægemidler ordineres samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, phenothiaziner, antihistaminer, monoaminoxidasehæmmere og tricykliske antidepressiva kan forlænge QTc-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier.

Desuden kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol svække hjertets tolerance overfor beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere inklusive stoffer med lignende virkning såsom furazolidon og procarbazin kan fremskynde hypertensive reaktioner.

Der er øget risiko for arytmier hos patienter, der samtidig er i anæstesi med halogenerede hydrocarboner.

Beta2-agonistbehandling kan potensere hypokaliæmi ved samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller diuretika (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, som er i behandling med digitalisglykosider.

Aforbe indeholder en lille mængde ethanol. Der er en teoretisk risiko for interaktion hos særligt følsomme patienter, som tager disulfiram eller metronidazol.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ingen erfaring med eller bevis for sikkerheden ved brugen af drivgassen HFA-134a hos gravide eller ammende kvinder. Dog har studier omhandlende effekten af HFA-134a på den reproduktive funktion og den embryoføtale udvikling i dyr ikke påvist bivirkninger af klinisk relevans.

Graviditet

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Aforbe hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved brug af beclometason­dipropionat og formoterol i kombination efter høj systemisk eksponering (se pkt. 5.3, Non‑kliniske sikkerhedsdata). På grund af beta2-sympatomimetikas tokolytiske virkning bør der udvises særlig forsigtighed i tiden op til fødslen. Brug af formoterol må ikke anbefales under graviditeten og især ikke i slutningen af graviditeten eller under fødslen, medmindre der ikke er andre (mere sikre) anerkendte alternativer.

Aforbe bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

Amning

Der foreligger ingen relevante kliniske data omhandlende brugen af Aforbe hos ammende kvinder.

Selvom der ikke foreligger tilgængelige data fra dyreforsøg er det rimeligt at formode, at beclometasondipropionat, ligesom andre kortikosteroider, udskilles i modermælk.

Selvom det ikke vides, om formoterol udskilles i modermælken hos mennesker, er det fundet i brystmælken hos diegivende dyr.

Aforbe bør kun administreres til kvinder, der ammer, hvis de forventede behandlingsfordele overstiger de potentielle risici.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om mennesker. I dyreforsøg med rotter var tilstedeværelsen af beclometasondipropionat ved høje doser i kombinationen forbundet med nedsat fertilitet hos hunner og embryotoksicitet (se pkt. 5.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Det er ikke sandsynligt at Aforbe påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Da Aforbe indeholder både beclometasondipropionat og formoterolfumaratdihydrat, kan der forventes bivirkninger af den art og alvorsgrad, der er forbundet med hvert af stofferne. Der er ikke set en højere bivirkningsfrekvens ved samtidig administration af de to stoffer

Bivirkninger, som er set med beclometasondipropionat og formoterol administreret som en fast kombination og som enkeltstoffer, er anført nedenfor efter systemorganklasse.

Hyppighederne defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 og < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 og < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 og < 1/1 000), meget sjælden (≤ 1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Almindelige og ikke almindelige bivirkninger stammer fra kliniske forsøg med astma- og KOL-patienter.

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Faryngitis, oral candidiasis, pneumoni\* (hos KOL-patienter) | Almindelig |
| Influenza, oral svampeinfektion, orofaryngeal candidiasis, øsofageal candidiasis, vulvovaginal candidiasis, gastroenteritis, sinusitis og rhinitis | Ikke almindelig |
| Blod og lymfesystem | Granulocytopeni | Ikke almindelig |
| Trombocytopeni | Meget sjælden |
| Immunsystemet | Allergisk dermatitis | Ikke almindelig |
| Overfølsomhedsreaktioner, inklusive erytem, hævelse af læber, ansigt, øjne og svælg | Meget sjælden |
| Det endokrine system | Adrenal suppression | Meget sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Hypokaliæmi, hyperglykæmi | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Rastløshed | Ikke almindelig |
| Psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression, aggression, adfærdsrelaterede bivirkninger (overvejende hos børn) | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| Tremor, svimmelhed | Ikke almindelig |
| Øjne | Glaukom, katarakt | Meget sjælden |
| Sløret syn (se også pkt. 4.4) | Ikke kendt |
| Øre og labyrint | Otosalpingitis | Ikke almindelig |
| Hjerte | Palpitationer, forlænget QTc‑interval, EKG‑forandringer, takykardi, takyarytmi, atrieflimren\* | Ikke almindelig |
| Ventrikulære ekstrasystoler, angina pectoris | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hyperæmi, rødmen | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dysfoni | Almindelig |
| Hoste, produktiv hoste, irritation i halsen, astmatiske kriser | Ikke almindelig |
| Paradoksal bronkospasme | Sjælden |
| Dyspnø, forværring af astma | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, mundtørhed, dyspepsi, dysfagi, brændende fornemmelse i læberne, kvalme, dysgeusi | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | Pruritus, udslæt, hyperhidrose, urticaria | Ikke almindelig |
| Angioødem | Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Spasmer i musklerne, myalgi | Ikke almindelig |
| Væksthæmning hos børn og unge | Meget sjælden |
| Nyrer og urinveje | Nefritis | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Perifert ødem | Meget sjælden |
| Undersøgelser | Stigning i C‑reaktivt protein, stigning i antallet af blodplader, stigning i antallet af frie fedtsyrer, stigning i insulinindholdet i blodet, stigning i mængden af ketonstoffer i blodet, nedsat kortisol i blodet\* | Ikke almindelig |
| Stigning i blodtrykket, fald i blodtrykket | Sjælden |
| Nedsat knogletæthed | Meget sjælden |

\*Der er rapporteret ét ikke‑alvorligt tilfælde af pneumoni hos en patient i behandling med beclometasondipropionat/formoterolfumarat i et pivotalt klinisk forsøg med KOL-patienter. Andre bivirkninger, der er observeret med beclometasondipropionat/formoterolfumarat i kliniske forsøg med KOL, er: nedsat kortisol i blodet og atrieflimren.

Som ved anden inhalationsbehandling, kan der forekomme paradokse bronkospasmer (se pkt. 4.4).

Blandt de observerede bivirkninger, er de karakteristiske bivirkninger forbundet med formoterol:

hypokaliæmi, hovedpine, tremor, palpitationer, hoste, spasmer i musklerne og forlængelse af QTc-interval.

De karakteristiske bivirkninger forbundet med administration af beclometasondipropionat er: Orale svampeinfektioner, oral candidiasis, dysfoni, irritation i halsen.

Dysfoni og candidiasis kan lindres ved at gurgle eller skylle munden med vand eller børste tænderne efter brug af produktet. Symptomatisk candidiasis kan behandles med topisk svampebehandling under fortsat behandling med beclometasondipropionat/formoterolfumarat.

Der kan opstå systemiske virkninger efter anvendelse af kortikosteroid til inhalation (f.eks. beclometasondipropionat), især når det administreres i høje doser i længere perioder. Disse virkninger kan omfatte: adrenal suppression, nedsat mineraltæthed i knogler, væksthæmning hos børn og unge, katarakt og glaukom (se også pkt. 4.4).

Der kan også opstå overfølsomhedsreaktioner herunder udslæt, urticaria, pruritus, erytem samt hævelse af øjne, ansigt, læber og svælg.

Pædiatrisk population

I et 12-ugers studie med unge astmapatienter var sikkerhedsprofilen af beclometason­dipropionat og formoterolfumarat ikke anderledes end ved monoterapi med beclometasondipropionat.

Ved indgivelse af beclometasondipropionat og formoterolfumarat i en pædiatrisk forsøgsformulering med beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram pr. spraydosis hos astmatiske børn i alderen 5‑11 år i en behandlingsperiode på 12 uger var sikkerhedsprofilen den samme som ved godkendte, markedsførte præparater med formoterol og beclometasondipropionat som enkeltstoffer.

Samme pædiatriske formulering af beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram indgivet til astmatiske børn i alderen 5‑11 år i 2 uger udviste imidlertid ikke non-inferioritet i forhold til den fri kombination af markedsførte præparater med formoterol og beclometasondipropionat som enkeltstoffer, hvad angik væksthastighed for crus.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Inhalation af op til tolv kumulative udløste spraydoser af beclometasondipropionat/formoterolfumarat (i alt 1200 mikrogram beclometasondipropionat, 72 mikrogram formoterol), er undersøgt hos astmatiske patienter. De kumulative behandlinger medførte ikke unormale reaktioner for vitale tegn og der blev heller ikke observeret alvorlige eller voldsomme bivirkninger.

Store doser af formoterol kan give typiske beta2-agonist symptomer: kvalme, opkastning, hovedpine, tremor, somnolens, palpitationer, takykardi, ventrikulære arytmier, forlænget QTc-interval, metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyperglykæmi.

Ved overdosering med formoterol kan understøttende og symptomatisk behandling være nødvendig. Ved alvorlige tilfælde bør patienten indlægges. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men der skal udvises særlig forsigtighed, da brug af betablokkere kan fremkalde bronkospasme. Serumkalium bør monitoreres.

Akut inhalation af beclometasondipropionat i doser, som er større end anbefalet, kan medføre forbigående adrenal suppression. Dette kræver ikke akut behandling, da den adrenale funktion restitueres i løbet af nogle få dage, hvilket kan bekræftes ved måling af plasmakortisol. Hos disse patienter bør behandlingen fortsættes på den dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

Kronisk overdosering af beclometasondipropionat til inhalation: Risiko for binyrebark suppression (se pkt. 4.4). Kontrol af binyrebarkreserve kan være nødvendig. Behandlingen bør fortsættes med en dosis, der er tilstrækkelig til at kontrollere astmaen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom; Adrenergica til inhalation; Adrenergica komb. m. corticosteroider/andre midler, ex. anticholinergica

ATC-kode: R03 AK08

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Aforbe indeholder beclometasondipropionat og formoterol. Disse to stoffer har forskellige virkningsmekanismer. Ligesom med andre kombinationer af kortikosteroider til inhalation og beta2-agonister ses additive virkninger med hensyn til reduktion af astmaeksacerbationer.

*Beclometasondipropionat*

Beclometasondipropionat indgivet som inhalation i de anbefalede doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk virkning i lungerne. Dette resulterer i reduktion af symptomer og astmaeksacerbationer med færre bivirkninger end i tilfælde, hvor kortikosteroider administreres systemisk.

*Formoterol*

Formoterol er en selektiv beta2-adrenerg agonist, som medfører afslappelse af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning indsætter hurtigt (indenfor 1 ‑ 3 minutter) efter inhalation og har en virkningsvarighed på 12 timer efter en enkelt dosis.

ASTMA

Klinisk virkning af vedligeholdelsesbehandling med beclometasondipropionat/formoterolfumarat

Kliniske forsøg hos voksne har vist en forbedring af astmasymptomer og lungefunktion samt færre eksacerbationer ved tilføjelse af formoterol til beclometasondipropionat.

I et studie på 24 uger var virkningen af beclometasondipropionat/formoterolfumarat på lungefunktionen mindst svarende til virkningen af den frie kombination af beclometasondipropionat og formoterol og oversteg virkningen af beclometasondipropionat alene.

Klinisk virkning af vedligeholdelsesbehandling og lindrende behandling med beclometasondipropionat/formoterolfumarat

I et parallelgruppestudie på 48 uger med 1701 astmapatienter blev effekten af beclometasondipropionat/formoterolfumarat administreret som vedligeholdelsesbehandling (1 inhalation to gange dagligt) og lindrende behandling (op til 8 pust pr. dag) sammenlignet med beclometasondipropionat/formoterolfumarat administreret som vedligeholdelsesbehandling (1 inhalation to gange dagligt) samtidig med salbutamol efter behov hos voksne patienter med ikke-kontrolleret moderat til svær astma. Resultaterne viste, at beclometasondipropionat/formoterolfumarat brugt som vedligeholdelses- og lindrende behandling forlængede tiden til første svære eksacerbation betydeligt (\*) i sammenligning med beclometasondipropionat/formoterolfumarat anvendt som vedligeholdelsesbehandling samtidig med salbutamol efter behov (p < 0,001 for både ITT- og PP-populationen). Hyppigheden af svære astmaeksacerbationer pr. patient pr. år blev betydeligt reduceret i gruppen med vedligeholdelsesbehandling og lindrende behandling sammenlignet med salbutamolgruppen: henholdsvis 0,1476 mod 0,2239 (statistisk signifikant reduktion: p < 0,001). Patienterne i gruppen med beclometasondipropionat/formoterolfumarat vedligeholdelses- og lindrende behandling opnåede en klinisk meningsfuld forbedring i astmakontrol. Det gennemsnitlige antal inhalationer pr. dag af lindrende medicin og andelen af patienter, der anvendte lindrende medicin faldt tilsvarende i begge grupper.

Bemærk\*: svære eksacerbationer blev defineret som forværring i astma, der medførte hospitalsindlæggelse eller behandling på skadestuen, eller som medførte behov for systemiske steroider i mere end 3 dage

I et andet klinisk studie gav en enkelt dosis beclometasondipropionat/formoterolfumarat en hurtig bronkodilaterende effekt og hurtig lindring fra dyspnøsymptomer lig den, som salbutamol 200 mikrogram/dosis giver astmatiske patienter, når metacholintesten anvendes til at inducere bronkokonstriktion.

Pædiatrisk population

I et 12-ugers studie med unge astmapatienter havde beclometasondipropionat og formoterolfumarat 100/6 mikrogram ikke bedre effekt end monoterapi med beclometasondipropionat, hvad angik lungefunktionsparametre (primær variabel: ændring i morgen-PEF inden dosering i forhold til *baseline*), sekundære effektvariabler eller kliniske endepunkter.

Den bronkodilaterende virkning af en enkelt dosis beclometasondipropionat og formoterolfumarat i en pædiatrisk forsøgsformulering med beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 mikrogram pr. spraydosis indgivet med AeroChamber Plus hos astmatiske børn i alderen 5‑11 år er blevet evalueret ved sammenligning med en fri kombination af markedsført beclometasondipropionat og formoterolfumarat. Der blev påvist non‑inferioritet af beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 i forhold til den fri kombination, hvad angik gennemsnitlig FEV1 målt 12 timer efter morgen­doseringen, idet den nedre konfidensgrænse for 95 % CI af den justerede middelforskel var ‑0,047 l, hvilket var højere end den forudbestemte non-inferioritetsgrænse på -0,1 l.

Ved indgivelse af beclometasondipropionat og formoterolfumarat pædiatrisk formulering 50/6 mikrogram pr. spraydosis med AeroChamber Plus hos astmatiske børn i alderen 5‑11 år i en behandlingsperiode på 12 uger blev der ikke påvist superioritet i forhold til monoterapi med beclometasondipropionat, og der blev ikke påvist non-inferioritet i forhold til den fri kombination af beclometasondipropionat og formoterolfumarat, hvad angik lungefunktionsparametre (primær variabel: ændring i FEV1 inden morgendosering).

KOL

I to 48‑ugers-studier blev effekten på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som behandlinger med orale steroider og/eller antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL (30 % <FEV1 %< 50 %) undersøgt.

I det ene pivotalforsøg sås en signifikant forbedring af lungefunktionen (det primære endepunkt var ændring i FEV1 før medicinering) sammenlignet med formoterol efter 12 ugers behandling (justeret gennemsnitlig forskel mellem beclometasondipropionat/formoterolfumarat og formoterol: 69 ml) samt ved hvert klinikbesøg under hele behandlingsperioden (48 uger). Studiet viste, at det gennemsnitlige antal eksacerbationer pr. patient pr. år (hyppighed af eksacerbationer, andet primære endepunkt) var statistisk signifikant reduceret ved behandling med beclometasondipropionat/formoterolfumarat sammenlignet med formoterol-behandling (justeret gennemsnitlig hyppighed 0,80 sammenlignet med 1,12 i formoterol-gruppen, justeret forhold 0,72, p < 0,001) i løbet af 48 ugers behandling hos i alt 1199 patienter med svær KOL.

Derudover, var tidspunktet for første eksacerbation forlænget, statistisk signifikant sammenlignet med formoterol. En bedre effekt af beclometasondipropionat/formoterolfumarat i forhold til formoterol blev også bekræftet i forhold til hyppigheden af eksacerbationer hos undergrupper af patienter, der enten samtidig fik tiotropiumbromid (50 % i hver behandlingsgruppe) eller ikke samtidig fik tiotropiumbromid.

Det andet pivotalstudie, som var et randomiseret, 3-armet parallelgruppestudie med 718 patienter, bekræftede den bedre effekt af beclometasondipropionat/formoterolfumarat i forhold til formoterol-behandling med hensyn til ændring i FEV1 før medicinering efter 48 ugers behandling, og det viste ikke mindre effekt af beclometasondipropionat/formoterolfumarat sammenlignet med fastdosiskombination af budesonid/formoterol på det samme lungefunktions parameter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den systemiske eksponering for de aktive stoffer beclometasondipropionat og formoterol i fast kombination er blevet sammenlignet med de tilsvarende monokomponenter.

I et farmakokinetikstudie udført med raske frivillige, som blev behandlet med en enkeltdosis af kombinationen beclometasondipropionat/formoterolfumarat (4 pust på 100/6 mikrogram) eller med en enkeltdosis af beclometasondipropionat CFC (4 pust på 250 mikrogram) og formoterol HFA (4 pust på 6 mikrogram) var AUC og den maksimale plasmakoncentration for beclometason­dipropionats aktive hovedmetabolit (beclometason-17-monoproprionat) henholdsvis 35 % og 19 % lavere for kombinationen end for den ikke-ekstrafine beclometasondipropionat CFC-formulering; hvorimod absorptionen var hurtigere (0,5 versus 2 timer) for den faste kombination sammenlignet med den ikke-ekstrafine beclometasondipropionat alene.

For formoterol var den maksimale plasmakoncentration den samme ved indgift af kombinationen som ved indgift af den frie kombination og den systemiske påvirkning var lidt højere efter indgift af beclometasondipropionat/formoterolfumarat end efter indgift af de frie komponenter.

Der var ingen tegn på farmakokinetisk eller farmakodynamisk (systemisk) interaktion mellem beclometasondipropionat eller formoterol.

I et studie udført med raske frivillige øgede anvendelsen af AeroChamber Plus spacer overførslen af beclometasondipropionats aktive metabolit beclometason-17-monopropionat og formoterol til lungerne med henholdsvis 41 % og 45 % i forhold til anvendelse af en standardinhalator. Hvad angår den samlede systemiske eksponering var denne uændret for formoterol, reduceret med 10 % for beclometason-17-monopropionat og øget for uændret beclometasondipropionat.

Et lungedeponeringsstudie udført med patienter med stabil KOL, raske frivillige og patienter med astma viste, at gennemsnitligt blev 33 % af den nominelle dosis deponeret i lungerne hos KOL-patienter sammenlignet med 34 % hos de raske personer og 31 % hos patienterne med astma. Plasmaeksponeringen af beclometason-17-monopropionats og formoterol var sammenlignelig på tværs af de tre grupper i 24 timer efter inhalation. Den samlede eksponering af beclometasondipropionat var højere hos KOL-patienterne sammenlignet med eksponeringen hos patienterne med astma og hos de raske personer.

Pædiatrisk population

Beclometasondipropionat og formoterolfumarat var ikke bioækvivalent med en fri kombination af ekstrafin beclometasondipropionat og formoterol, da det blev givet til astmatiske unge i alderen 12‑17 år i et farmakokinetisk enkeltdosisstudie (4 spraydoser af 100/6 mikrogram). Resultatet var uafhængigt af, hvorvidt der blev brugt en spacer (AeroChamber Plus®) eller ej.

Når der ikke blev anvendt nogen spacer, viser de tilgængelige data en lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent med beclometasondipropionat og formoterolfumarat end med den frie kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for Cmax af beclometason-17-monopropionat [B17MP] 84,38 %, 90 % CI 70,22; 101,38).

Når beclometasondipropionat og formoterolfumarat blev anvendt med spaceren, var den maksimale plasmakoncentration af formoterol forøget med cirka 68 % ved sammenligning med den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for Cmax 168,41; 90 % CI 138,2; 205,2). Den kliniske signifikans af disse forskelle i tilfælde af kronisk brug er ikke kendt.

Den totale systemiske eksponering for formoterol (AUC0-t) var ækvivalent med værdien med den fri kombination, uanset om der blev anvendt spacer eller ej. For beclometason-17-monopropionat blev der kun påvist ækvivalens, når der ikke blev anvendt spacer, hvorimod 90 % CI af AUC0-t var en smule uden for ækvivalensintervallet, når spaceren blev anvendt (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier 89,63 %, CI 79,93; 100,50).

Beclometasondipropionat og formoterolfumarat anvendt uden spacer hos unge frembragte lavere total systemisk eksponering (AUC0-t) for beclometason-17-monopropionat eller ækvivalent total systemisk eksponering (AUC0-t) for formoterol sammenlignet med værdierne hos voksne. Derudover var de gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) af begge stoffer lavere hos unge end hos voksne.

I et farmakokinetisk enkeltdosisstudie var beclometasondipropionat og formoterolfumarat i pædiatrisk forsøgsformulering 50/6 mikrogram pr. spraydosis indgivet med AeroChamber Plus® ikke bioækvivalent med en fri kombination af beclometasondipropionat og formoterol hos astmatiske børn i alderen 5‑11 år. Studieresultaterne viser lavere AUC0-t og lavere maksimal plasmakoncentration af inhaleret kortikosteroidkomponent fra beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 end med den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede geometriske middelværdier for beclometason-17-monopropionat AUC0-t: 81 %, 90 % CI 69,7; 94,8; Cmax: 82 %, 90 % CI 70,1; 94,7). Den totale systemiske eksponering for formoterol (AUC0-t) var ækvivalent med værdien med den fri kombination, hvorimod Cmax var en smule lavere for beclometasondipropionat og formoterolfumarat 50/6 end for den fri kombination (punktestimat af ratioerne for justerede middelværdier 92 %, 90 % CI 78; 108).

*Beclometasondipropionat*

Beclometasondipropionat er et pro-drug med en svag glucokortikoidreceptor-bindingsaffinitet, som hydrolyseres af esteraseenzymer til den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat, som har en mere potent antiinflammatorisk aktivitet sammenlignet med det tilsvarende pro-drug, beclometasondipropionat.

Absorption, fordeling og biotransformation

Inhaleret beclometasondipropionat absorberes hurtigt gennem lungerne. Forud for absorptionen finder en vidtgående konvertering sted til den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat via esteraseenzymer, som findes i de fleste væv. Den aktive metabolits systemiske tilgængelighed stammer fra lungerne (36 %) og fra gastrointestinal absorption af den slugte dosis. Den systemiske biotilgængelighed af slugt beclometasondipropionat er forsvindende lille, men præ-systemisk omdannelse til beclometason-17-monoproprionat medfører en absorption af 41 % af dosis som aktiv metabolit.

Tilnærmelsesvis forøges den systemiske absorption lineært med øget inhaleret dosis.

Den absolutte biotilgængelighed efter inhalation er henholdsvis ca. 2 % og 62 % af den nominelle dosis af uforandret beclometasondipropionat og beclometason-17-monoproprionat.

Efter intravenøs dosering er fordelingen af beclometasondipropionat og dens aktive metabolit karakteriseret ved høj plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 l/t), ved et lille distributionsvolumen ved steady state for beclometasondipropionat (20 l) og større vævsdistribution for den aktive metabolit (424 l).

Plasmaproteinbinding er moderat høj.

Elimination

Den væsentligste eliminationsvej for beclometasondipropionat er udskillelse via fæces hovedsageligt som polære metabolitter. Den renale udskillelse af beclometasondipropionat og metabolitter er ubetydelig. Den terminale eliminationshalveringstid er henholdsvis 0,5 time og 2,7 timer for beclometasondipropionat og beclometason-17-monoproprionat.

Særlige populationer

Beclometasondipropionats farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt, men da beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisering via esteraseenzymer tilstede i tarmsaft, serum, lunger og i leveren til omdannelse til de mere polære produkter, beclometason-21-monoproprionat, beclometason-17-monoproprionat og beclometason, forventes ikke, at nedsat leverfunktion vil ændre beclometasondipropionats farmakokinetik eller sikkerhedsprofil.

Da beclometasondipropionat eller metabolitter ikke kunne spores i urinen, forventes ikke en stigning i systemisk eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Formoterol*

Absorption, fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol både fra lungerne og fra mave-tarm-kanalen. Den del af den inhalerede dosis, som synkes efter administration med en inhalator med afmålt dosis, kan variere mellem 60 % og 90 %. Mindst 65 % af den del, som synkes, absorberes fra mave-tarm-kanalen. Maksimal plasmakoncentration af uændret lægemiddel opnås inden for 0,5 time til 1 time efter oral administration. Plasmaproteinbinding af formoterol er 61‑64 % med 34 % bundet til albumin. Der var ingen bindingsmætning i koncentrations­området for de anvendte terapeutiske doser. Eliminationshalveringstiden bestemt efter oral administration er 2‑3 timer. Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12‑96 mikrogram formoterolfumarat.

Biotransformation

Formoterol gennemgår en omfattende metabolisering hvor hovedmetaboliseringsvejen omfatter direkte konjugering ved phenolhydroxylgruppen. Glukuronsyrekonjugatet er inaktivt. Den anden vigtigste metaboliseringsvej omfatter O-demetylering efterfulgt af konjugering ved 2‑hydroxylgruppen. Cytochrom P450 isoenzymerne CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O-demethyleringen af formoterol. Det har vist sig at formoterol primært metaboliseres via leveren. Formoterol hæmmer ikke CYP450 enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den kumulative udskillelse i urinen af formoterol efter en enkelt inhalation fra en tørpulverinhalator steg lineært i 12 ‑ 96 mikrogram-dosisområdet. I gennemsnit blev henholdsvis 8 % og 25 % af dosis udskilt uforandret og som totalt formoterol. Baseret på plasmakoncentrationen målt efter inhalation af en enkelt 120 mikrogram-dosis hos 12 raske frivillige blev middelterminalhalveringstiden bestemt til 10 timer. (R,R)-og (S,S)-enantiomererne udgjorde henholdsvis omkring 40 % og 60 % af uomdannet lægemiddel, som blev udskilt i urinen. Det relative forhold mellem enantiomererne forblev konstant i det doseringsområde, som blev undersøgt, og der var ikke tegn på relativ akkumulering af den ene enantiomer frem for den anden efter gentaget dosering.

Efter oral anvendelse (40 ‑ 80 mikrogram) blev 6 % ‑ 10 % genfundet i urinen som uændret aktivt stof hos raske frivillige. Op til 8 % af dosis blev genfundet som glukuronidet.

Totalt udskilles 67 % af en oral dosis formoterol i urinen (hovedsageligt som metabolitter) og resten i fæces. Renal clearance af formoterol er 150 ml/min.

Særlige populationer

Nedsat lever- og nyrefunktion: Formoterols farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, men da formoterol primært elimineres ved levermetabolisme, kan der forventes en øget eksponering hos patienter med alvorlig levercirrose.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den observerede toksicitet af beclometasondipropionat og formoterol i dyreforsøg givet i kombination eller separat bestod hovedsageligt af virkninger forårsaget af overdreven farmakologisk aktivitet. Denne er relateret til beclometasondipropionats immunsuppressive virkning og til formoterols kendte kardiovaskulære virkning, hovedsageligt set i hunde. Hverken øget toksicitet eller forekomst af uventede fund blev observeret ved administration af kombinationen.

Reproduktionsstudier med rotter viste dosisafhængige virkninger. Ved kombinationen sås nedsat fertilitet hos hunner og embryoføtal toksicitet. Høje doser af kortikosteroider givet til drægtige dyr er kendt for at forårsage misdannelser under den føtale udvikling, så som ganespalte og intrauterin vækst retardering og det er sandsynligt, at de påvirkninger som blev set med beclometasondipropionat/formoterol kombinationen, skyldtes beclometason­dipropionat. Disse påvirkninger blev kun set ved høj systemisk eksponering af den aktive metabolit beclometason-17-monoproprionat (200 gange det forventede plasmaniveau i patienter).

Yderligere blev der i dyreforsøg set øget forlængelse af drægtighedstiden og fødslen som en effekt af de kendte tokolytiske effekter af beta2-sympatomimetika. Disse effekter blev iagttaget, når det maternelle plasmaniveau af formoterol var lavere end forventet hos patienter behandlet med beclometasondipropionat/formoterolfumarat.

Studier af genotoksicitet udført med en beclometasondipropionat/formoterol-kombination indikerede ikke mutagent potentiale. Studier af karcinogenicitet er ikke udført med den foreslåede kombination. Data fra dyr rapporteret for monokomponenterne viser dog ingen speciel risiko for mennesker vedrørende karcinogenicitet.

De non‑kliniske data for CFC-fri drivgas HFA-134a viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol, vandfri

Vand til injektionsvæsker

Maleinsyre

Norfluran (HFC 134a)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

21 måneder.

Holdbarhed inden udlevering: 18 måneder

Holdbarhed efter første anbrud: 3 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Enkeltpakning med én inhalator med 120 doser.

Før udlevering til patienten:

Opbevares lodret i køleskab (2 – 8 °C) i højst 18 måneder.

Efter udlevering:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C i højst 3 måneder.

Dobbeltpakning med to inhalatorer med 120 doser.

Før udlevering til patienten:

Opbevares lodret i køleskab (2 – 8 °C)

Efter udlevering:

Når beholderen er taget ud af køleskabet og åbnet for brug, kan den opbevares ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) under brug. Brug den i højst tre måneder, men aldrig efter den udløbsdato, der står på kartonen eller etiketten.

Spraybeholderen indeholder sprayvæske under tryk. Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50 °C. Beholderen må ikke punkteres.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Formuleringen er indeholdt i en fluorcarbonpolymeriseringsbehandlet aluminiums­beholder, der er lukket med en måleventil. Beholderen er placeret i en hvid plastspray med lyserød beskyttelseshætte. Inhalatoren har en indbygget dosistæller, som tæller hver spraydosis nøjagtigt og viser hver 20. spraydosis.

Pakningsstørrelse:

1 trykbeholder, som giver 120 spraydoser svarende til 9,3 g inhalationsvæske, opløsning

eller

2 trykbeholdere, som giver 120 spraydoser svarende til 9,3 g inhalationsvæske, opløsning

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til apotekspersonalet:

Anfør udleveringsdatoen til patienten på pakningen.

Vær sikker på, at der er en periode på mindst 3 måneder mellem udleveringsdatoen og udløbsdatoen anført på pakningen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65320

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. oktober 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. marts 2024